

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-223160

⑤ Int. Cl.⁴C 07 C 103/84
A 61 K 31/195

識別記号

A B E
A B F
A C D
A E D

庁内整理番号

7419-4H
7330-4C
7330-4C
7330-4C
7330-4C

④ 公開 昭和62年(1987)10月1日

C 07 C 148/00
149/41
C 12 N 9/99

7188-4H

審査請求 未請求 発明の数 3 (全14頁)

⑬ 発明の名称 アルケニルオキシベンズアミド誘導体、それらの製造方法およびそれらを有効成分として含有する5-リボキシゲナーゼ阻害剤

⑭ 特 願 昭61-64955

⑮ 出 願 昭61(1986)3月25日

⑯ 発 明 者 新 井 義 信 大阪府三島郡島本町若山台1-5-8-505
 ⑰ 発 明 者 中 井 久 郎 高槻市西冠2-13-8
 ⑱ 発 明 者 戸 田 正 明 大阪府三島郡島本町東大寺3-16-12
 ⑲ 出 願 人 小野薬品工業株式会社 大阪市東区道修町2丁目14番地
 ⑳ 代 理 人 弁理士 大家 邦久

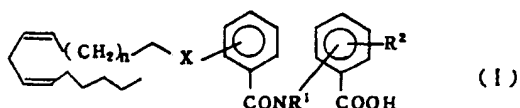
明 細 書

1. 発明の名称

アルケニルオキシベンズアミド誘導体、それらの製造方法およびそれらを有効成分として含有する5-リボキシゲナーゼ阻害剤。

2. 特許請求の範囲

1) 一般式



〔式中、

X は

(1) 酸素原子または

(2) イオウ原子を表わし、

R¹ は

(1) 水素原子または

(2) 炭素数1～4の直鎖または分枝鎖のアルキル基を表わし、

R² は

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 炭素数1～4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、

(4) 水酸基または

(5) ニトロ基を表わし、

n は5～9を表わす。〕

で示されるアルケニルオキシベンズアミド誘導体またはそれらの非毒性塩。

2) X が酸素原子である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3) X がイオウ原子である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

4) R¹ が水素原子である特許請求の範囲第1項乃至第3項のいずれかの項に記載の化合物。

5) R² が水素原子あるいはハロゲン原子である特許請求の範囲第1項乃至第4項のいずれかの項に記載の化合物。

6) 化合物が、N-(2-((9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエニルオキシ)ベンゾイル)アントラニル酸である特許請求の範囲第1項記載

の化合物。

7) 化合物が $N - \{ 3 - ((9Z, 12Z) - \text{オクタデカ} - 9, 12 - \text{ジエニルオキシ}) \text{ベンゾイル} \}$ アントラニル酸である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

8) 化合物が、 $N - \{ 4 - ((9Z, 12Z) - \text{オクタデカ} - 9, 12 - \text{ジエニルオキシ}) \text{ベンゾイル} \}$ アントラニル酸である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

9) 化合物が、 $3 - \{ 2 - ((9Z, 12Z) - \text{オクタデカ} - 9, 12 - \text{ジエニルオキシ}) \text{ベンゾイルアミノ} \}$ 安息香酸である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

10) 化合物が $N - \{ 2 - ((9Z, 12Z) - \text{オクタデカ} - 9, 12 - \text{ジエニルオキシ}) \text{ベンゾイル} \} - 5 - \text{クロロアントラニル酸}$ である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

11) 化合物が、 $N - \{ 2 - ((9Z, 12Z) - \text{オクタデカ} - 9, 12 - \text{ジエニルチオ}) \text{ベンゾイル} \}$ アントラニル酸である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(1) 水素原子、

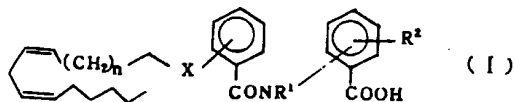
(2) ハロゲン原子、

(3) 炭素数1～4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、

(4) 水酸基または

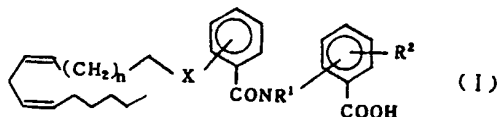
(5) ニトロ基を表わす。]

で示されるアミンを反応させることを特徴とする一般式



[式中すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]で示されるアルケニルオキシベンズアミド誘導体の製造方法。

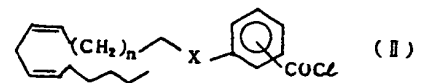
13) 一般式



[式中、

合物。

12) 一般式



[式中、

n は 5～9を表わし、

X は

(1) 酸素原子または

(2) イオウ原子を表わす。]

で示される化合物と一般式



[式中、

R^1 は

(1) 水素原子または

(2) 炭素数1～4の直鎖または分枝鎖のアルキル基を表わし、

R^2 は

X は

(1) 酸素原子または

(2) イオウ原子を表わし、

R^1 は

(1) 水素原子または

(2) 炭素数1～4の直鎖または分枝鎖のアルキル基を表わし、

R^2 は

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 炭素数1～4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、

(4) 水酸基または

(5) ニトロ基を表わし、

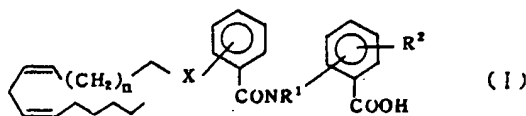
n は 5～9を表わす。]

で示されるアルケニルオキシベンズアミド誘導体、またはその非毒性塩を有効成分として含有する5-リボキシゲナーゼ阻害剤。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は新規なアルケニルオキシベンズアミド誘導体に関する。さらに詳しく言えば、生体内においてアラキドン酸から生合成されるロイコトリエン (leukotriene) とよばれる一群の化合物があるが、アラキドン酸から各種ロイコトリエンが生合成される一連の生体内反応において、その第一段階に参与する 5-リポキシゲナーゼの活性を強力に阻害し、そのためにロイコトリエンに起因するアレルギー性の気管及び気管支又は肺の疾患、アレルギー性のショックあるいはアレルギー性の各種炎症の予防や治療に有効と考えられる一般式



[式中、

X は

(1) 酸素原子または

(2) イオウ原子を表わし、

R¹ は

(1) 水素原子または

(2) 炭素数 1 ~ 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基を表わし、

R² は

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 炭素数 1 ~ 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基、

(4) 水酸基または

(5) ニトロ基を表わし、

n は 5 ~ 9 を表わす。]

で示されるアルケニルオキシベンズアミド誘導体、それらの製造方法およびそれらを有効成分として含有する 5-リポキシゲナーゼ阻害剤に関する。

[発明の背景]

プロスタグランジン (Prostaglandin、以下 PG と略記する。) 研究の領域において、ここ数年の間に相ついで、いくつかの重大な発見が行なわれた。そのため PG 研究開発の流れにも近年大きな変化が見られる。新しく発見され、または新たに構造

いる。

アラキドン酸カスケードはアラキドン酸に PG シクロオキシゲナーゼ (PG cyclooxygenase) が作用して PGG₂、さらに PGH₂ を経て各種 PG、例えばプロスタグランジン F_{2α} (以下 PGF_{2α} と略記する。)、PGI₂、TXA₂ 等に至る経路とアラキドン酸にリポキシゲナーゼが作用してハイドロパーオキシエイコサテトラエノイックアシッド

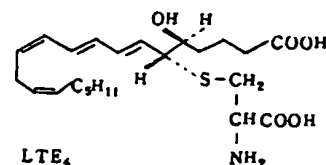
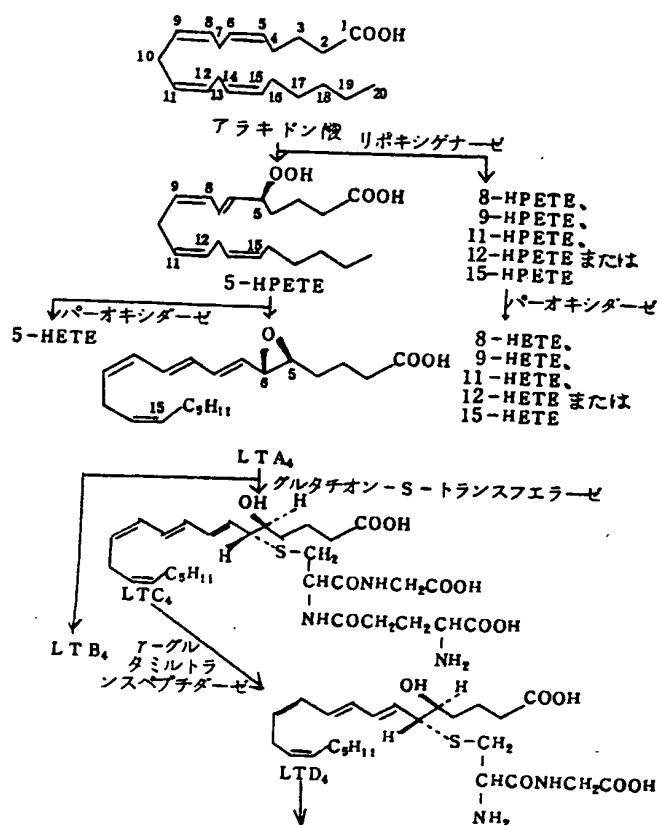
(hydroperoxy eicosa tetra enoic acid、以下 HPETE と略記する。) を経て、ハイドロキシエイコサテトラエノイックアシッド (hydroxy eicosa tetra enoic acid、以下 HETE と略記する。) あるいはロイコトリエンに至る経路とに大別される。

後者の経路については反応工程式 I に示す経路によつて各種化合物が生成することが知られている。反応工程式 I 中、LTA はロイコトリエン A (Leukotriene A) を表わし、以下同様である。

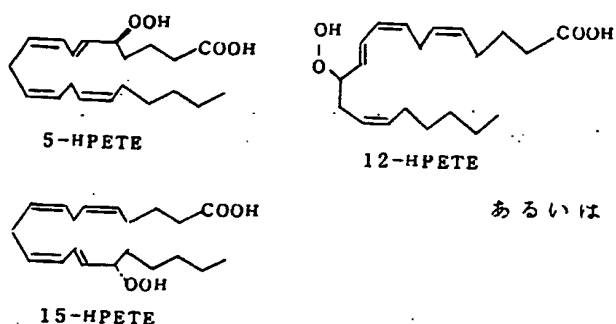
決定のなされた PG ファミリーの中で特に強力かつユニークな生物活性をもつたものとして PG エンドパーオキシド (PG endoperoxides、すなわち PGG₂ 及び PGH₂)、トロンボキサン A₂ (Thromboxane A₂、以下 TXA₂ と略記する。)、プロスタサイクリン (Prostacyclin、すなわち PGI₂) およびロイコトリエン A、B、C、D 及び E (以下それぞれを LTA、LTB、LTC、LTD および LTE と略記する。) などがあげられる。これらの化合物に加え、それまでに既によく知られていた各種 PG を含む PG ファミリーの全てはアラキドン酸を共通の母体として生体内で生合成されるため、アラキドン酸に始まる代謝経路の全体をアラキドン酸カスケード (Arachidonate cascade) とよんでいる。

各経路の詳しい説明や各生成物の薬理的性質については、医学のあゆみ 114, 378 (1980)、同、114, 462 (1980)、同、114, 866 (1980)、同、114, 929 (1980)、現代医療、12, 909 (1980)、同、12, 1029 (1980)、同、12, 1065 (1980)、および同、12, 1105 (1980) などに記載されて

反応工程式 I



アラキドン酸は良く知られている経路、すなわち PG エンドパーオキサイドを経る経路で代謝されるほか、リポキシゲナーゼによつて全く別の経路に入つて代謝される。すなわちアラキドン酸にリポキシゲナーゼ、例えば 5-リポキシゲナーゼ、12-リポキシゲナーゼあるいは 15-リポキシゲナーゼが作用して、それぞれ



あるいは

が生成される。

これらの HPETE は、パーオキシダーゼにより過酸化水素基が水酸基に変換されて 5-HETE、12-HETE あるいは 15-HETE に変換される。また、これらの HPETE のうち、5-HPETE は脱水されることによつて LTA₄ に変換される。

さらに、LTA₄ は酵素的にロイコトリエン B₄ (以下、LTB₄ と略記する。) に、またグルタチオン-S-トランスフェラーゼにより LTC₄ に変換される。

そして、LTC₄ は γ-グルタミルトランスぺプチダーゼにより LTD₄ に変換される。LTD₄ はさらに LTE₄ に代謝されることが最近明らかとなつてゐる [Biochem. Biophys. Res. Commun., 91, 1266 (1979) および Prostaglandins, 19(5), 645 (1980) 参照]。

各種ロイコトリエンのもつ薬理作用に関する研究も進められており、その作用も次第に判明してきた。とりわけ LTB₄、LTD₄ は生体に対して重要な薬理作用を持つということが判明した。

まず、一般式

[式中、C₆-C₇間、C₈-C₉間、C₁₀-C₁₁間および C₁₄-C₁₅間の二重結合はそれぞれ Z, E, E および Z を表わす。]

で示される構造を有するロイコトリエン B₄ (LTB₄、一般には単に LTB と呼ばれる。) は、白血球に対する強力な遊走作用および粘着作用を有し、さらに白血球の脱顆粒作用を有することがわかつてゐる [Nature, 286, 264 (1980)、Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 78, 3887 (1981) および J. Biol. chem., 256, 5317 (1981) 参照]。その上、カルシウムイオノフォア作用も強く、種々の細胞を攻撃して、その細胞からのアラキドン酸代謝物の産生を促進していると考えられる [J. Biol. chem., 257,

4746(1982)参照]。白血球や種々のアラキドン酸代謝物(特に PGE_2 など)が炎症やアレルギー症状の発現に大きく関与していることを考えると、 LTB_4 のこのような作用は、炎症やアレルギー症状の発現のひとつの重要なファクターであると言える。

一方、 LTC_4 および LTD_4 はSRS(Slow Reacting Substance)あるいはSRS-A(Slow Reacting Substance of Anaphylaxis)と同一の物質であることが明らかとなり、そのためこれらロイコトリエンの薬理性質はSRSまたはSRS-Aの薬理的性質と置き換えて考えることができる[Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 76, 4275(1979)、Biochem. Biophys. Res. Commun., 91, 1266(1979)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77, 2014(1980)、Nature, 285, 104(1980)参照]。

ここで古くから知られているこのSRSという名称はFeldbergらがコブラ毒の肺灌流またはコブラ毒を卵黄とインキュベーションした時に遊離する物質に対して用いたもので、この物質は抽出

(1974)参照]、SRS-Aをモルモット、ラット、サルの皮内に注射すると血管の透過性を亢進させる[Advances in Immunology, 10, 105(1969)、J. Allergy clin Immunol., 62, 371(1978)、Prostaglandins, 19(5), 779(1980)等参照]など多くの報告がある。

上記のようにSRSは免疫反応が関与して遊離してくるものをSRS-A、カルシウムイオノファア(Calcium ionophore)処理など免疫反応によらないで遊離してくるものをSRSと2種類に区別されているが、両者の間には多くの類似点があり同一の物質である可能性が強いと考えられている。

このような多くの研究結果に基づいて、現在ではアラキドン酸から LTA_4 を経て生合成される各種ロイコトリエン(LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 や LTE_4 および今後さらに新しく構造決定されるかも知れないロイコトリエン)は、アレルギー性の気管および気管支または肺の疾患、アレルギー性ショックあるいはアレルギー性の各種炎症の発現に関与する重要な因子と考えられている。従って、これら

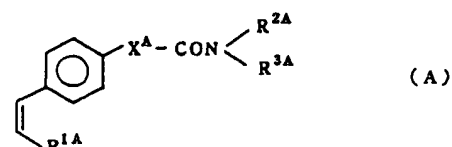
モルモット回腸を緩徐に収縮し、その作用は長時間持続することが報告されている[J. Physiol., 94, 187(1983)参照]。

さらにKellawayらは感作モルモット肺の灌流時に抗原を感作させるとSRS-Aが遊離することを示し、SRS-Aとアレルギー反応との関係をはじめで示した[Quant. J. Exp. Physiol., 30, 121(1940)参照]。またBrocklehurstは特異抗原のわかっている気管支喘息患者の手術によつて摘出した肺切片に抗原を作用させるとヒスタミンとSRS-Aが遊離し、気管支筋を強く収縮し、この収縮は抗ヒスタミン剤によつて緩解されないのでSRS-Aは喘息発作時における重要な気管支収縮物質(bronchoconstrictor)であることを示唆した[Prgr. Allergy, 6, 539(1962)参照]。その後、人の肺組織片から得られたSRS-Aは正常人の気管支筋輪を収縮させる[Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 38, 217(1970)参照]。ラットのSRS-Aをモルモットに静注すると肺気道抵抗の増強が認められる[J. clin. Invest., 53, 1679

のロイコトリエン類に代謝される際に一番最初に関与する5-リポキシゲナーゼの作用を阻害するということは、 LTB_4 に起因すると考えられる各種炎症や、アレルギー症状の改善に有効であるばかりでなく LTC_4 や LTD_4 に起因すると考えられる各種アレルギー症状の改善にも有効である。

[従来技術]

従来より、5-リポキシゲナーゼ阻害作用を有する化合物は知られている。例えば、特開昭57-106651号明細書には一般式



[式中、

R^{1A} は

(i) 炭素数6~10の直鎖のアルキル基を表わし、

R^{2A} は

(ii) COY^A を表わし、

Y^A は

(1) $-OR^{4A}$ を表わし、

R^{4A} は

(1) 水素原子または

(2) 炭素数1～5の直鎖または分枝鎖のアルキル基を表わし、

R^{3A} は

(1) 水素原子または

(2) 炭素数1～5の直鎖または分枝鎖のアルキル基を表わし、

X^A は

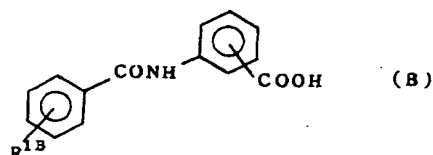
(1) 単結合または

(2) ビニレン基を表わす。]

で示される化合物が開示されている。

(各記号の説明は本発明と関連のある箇所のみ記載した。)

また、本発明化合物の構造類似化合物としては、特開昭60-97946号明細書に一般式



(2) ハロゲン原子または

(3) 炭素数1～4の直鎖または分枝鎖のアルキル基を表わし

X^C は

(1) $-CONR^{3C}$ 基を表わし、

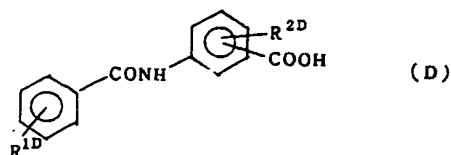
R^{3C} は

(1) 炭素数1～4の直鎖または分枝鎖のアルキル基または

(2) ベンゼン環を表わす。]

(各記号の説明は本発明と関連のある箇所のみ記載した。)

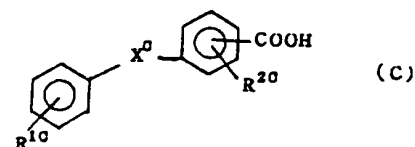
で示される化合物(C)がSRS拮抗作用、ホスホリパーゼ阻害作用および5 α -リダクターゼ阻害作用を有することが記載されており、さらに、特開昭60-146855号明細書には、一般式



[式中、 R^{1B} は炭素数5～15の直鎖または分枝鎖のアルケニルオキシ基を表わす。]

(各記号の説明は本発明と関連のある箇所のみ記載した。)

で示されるこの化合物が、SRS拮抗作用、ホスホリパーゼ阻害作用および5 α -リダクターゼ阻害作用を有することが記載されており、特開昭60-142936号明細書には一般式



[式中、

R^{10} は

(1) 炭素数2～15の直鎖または分枝鎖のアルケニル基または

(2) 炭素数3～15の直鎖または分枝鎖のアルケニルオキシ基を表わし、

R^{20} は

(1) 水素原子、

[式中、

R^{1D} は

(1) 炭素数2～15の直鎖または分枝鎖のアルケニルオキシ基を表わし

R^{2D} は

(1) ハロゲン原子、

(2) アルキル基、

(3) アルコキシ基、

(4) 水酸基または

(5) ニトロ基を表わす。]

(各記号の説明は本発明と関連のある箇所のみ記載した。)

で示される化合物(D)がSRS拮抗作用、ホスホリパーゼ阻害作用および5 α -リダクターゼ阻害作用を有するものとして記載されている。

[発明の目的]

本発明の目的は、5-リボキシゲナーゼ阻害作用を有する全く新規な化合物を提供することにある。

[目的を達成するための手段]

今回、本発明者らは、従来の5-リポキシゲナーゼ阻害剤とは化学構造を異にした化合物について鋭意検討の結果、1,4-ジエン型(3¹4²5³)を持つたアルケニルオキシ基を有するベンズアミド誘導体が予想外にも強力な5-リポキシゲナーゼ阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

〔従来技術との比較〕

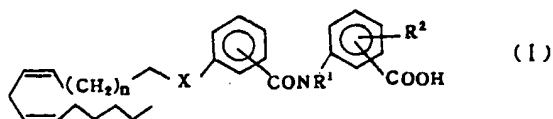
本発明化合物は、〔従来技術〕の項で述べた一般式(A)で示される化合物とは著しく異なつた化学構造を有している。

すなわち本発明化合物は、一般式(A)で示される化合物のベンゼン環と側鎖のビニレン基との間に酸素原子またはイオウ原子が入つたものであり、またさらに側鎖のビニレン基のかわりとして1,4-ジエン型(4¹5²6³7⁴)が導入された化学構造を有している。これらの化学修飾は今までに全く試みられたことがなく、従つて本発明化合物は一般式(A)

も両者の作用は区別される。

〔発明の構成〕

従つて、本発明は一般式



〔式中、

Xは

(1) 酸素原子または

(2) イオウ原子を表わし、

R¹は

(1) 水素原子または

(2) 炭素数1～4の直鎖または分枝鎖のアルキル基を表わし、

R²は

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 炭素数1～4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、

で示される化合物群とは著しく異なつた化学構造を有しているといえる。

一方、一般式(B)、(C)、(D)で示される化合物の薬理作用は、3化合物ともSRS拮抗作用、ホスホリパーゼ阻害作用および5α-リダクターゼ阻害作用であり、本発明化合物の特徴とする5-リポキシゲナーゼ阻害作用はこれらの作用からは全く予想されない作用であると言える。すなわち5-リポキシゲナーゼを阻害するとは化合物が5-リポキシゲナーゼに直接結合して失活させることであり、ロイコトリエンに拮抗するとは化合物がロイコトリエン類の受容体に結合することによりロイコトリエン類の受容体への結合を遮断してしまうことである。

このように5-リポキシゲナーゼ阻害作用はSRS拮抗作用とは作用機序が根本的に異なっており、全く別のものと言える。

さらに5-リポキシゲナーゼ阻害によつてSRSに拮抗するだけでは抑制できないLTB₄やLTA₄生成を抑えることができるという点において

(4) 水酸基または

(5) ニトロ基を表わし、

nは5～9を表わす。]

で示されるアルケニルオキシベンズアミド誘導体およびそれらの非毒性塩、それらの製造方法並びにそれらを有効成分として含有する5-リポキシゲナーゼ阻害剤に関する。

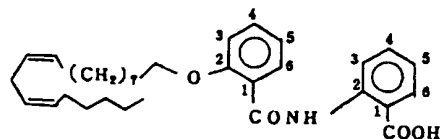
特記請求の範囲を含む本明細書において、部分構造



に含まれるふたつの二重結合は共にシス型(すなわち:Z型)である。またR¹またはR²が分枝鎖のアルキル基を表わす場合には僅々の異性体を生ずるが、一般式(I)で示される本発明化合物にはそれらによつて生じるすべての異性体が含まれるものとする。

すべての本発明化合物はN-(置換ベンゾイル)アミノ安息香酸の誘導体として命名することができる。例えば、一般式(I)においてXが酸素原子を表わし、R¹およびR²が水素原子を表わし、nが

7を表わし、CONR¹が左側のベンゼン環のオルト位結合し、カルボキシ基が右側のベンゼン環のオルト位に結合する本発明化合物、すなわち式



で示される化合物は、2-[2-((9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエニルオキシ)ベンゾイルアミノ]安息香酸またはN-[2-((9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエニルオキシ)ベンゾイル]アントラニル酸として命名される。

一般式(I)において、R¹およびR²が表わす炭素数1~4の直鎖または分枝鎖のアルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、ブチルおよびそれらの異性体が挙げられ、さらにR²が表わすハロゲン原子としては塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。なかでも好ましいR¹として水素原子、また好ましいR²としては水素原子もしくはハロゲン原子が挙げられる。

2,10Z)-ヘキサデカ-7,10-ジエニルオキシ(またはチオ))ベンゾイルアミノ]安息香酸、

2-,3-または4-[(2-,3-または4-((8Z,11Z)-ヘプタデカ-8,11-ジエニルオキシ(またはチオ))ベンゾイルアミノ]安息香酸、

2-,3-または4-[(2-,3-または4-((9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエニルオキシ(またはチオ))ベンゾイルアミノ]安息香酸、

2-,3-または4-[(2-,3-または4-((10Z,13Z)-ノナデカ-10,13-ジエニルオキシ(またはチオ))ベンゾイルアミノ]安息香酸、

2-,3-または4-[(2-,3-または4-((11Z,14Z)-エイコサ-11,14-ジエニルオキシ(またはチオ))ベンゾイルアミノ]安息香酸および相当するクロロ置換体、フルオロ置換体、ブromo置換体およびヨウ素置換体が挙げられる。

[本発明化合物の製造方法]

一般式(I)で示される本発明化合物は次の反応により製造することができる。

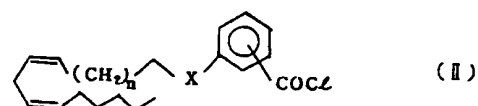
一般式

CONR¹が左側のベンゼン環に結合する位置は、o-,m-およびp-位のいずれも好ましい。またカルボキシ基が右側のベンゼン環に結合する位置もo-,m-およびp-位のいずれも好ましい。

非毒性塩は水溶性であることが好ましい。適当な塩としては、例えばナトリウムまたはカリウムの如きアルカリ金属の塩、カルシウムまたはマグネシウムの如きアルカリ土類金属の塩アンモニウム塩および薬学的に許容される(非毒性)のアミン塩が含まれる。カルボン酸とそのような塩を形成する適当なアミンはよく知られており、例えばテトラメチルアンモニウムの如きテトラアルキルアンモニウムの塩およびメチルアミン塩、ジメチルアミン塩、シクロペンチルアミン塩、ベンジルアミン塩、フェネチルアミン塩、ピペリジン塩、モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、リジン塩、アルギニン塩またはN-メチルグルカミン塩等の有機アミン塩が挙げられる。

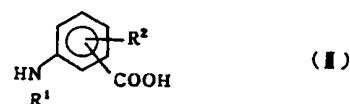
好ましい化合物としては、

2-,3-または4-[(2-,3-または4-((7



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される酸クロライドと、一般式



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

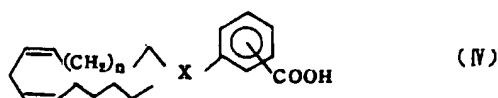
で示されるアミンを反応させることによつて製造される。

この反応はアミド化反応として公知の反応であり、例えば不活性有機溶媒(ジエチルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ピコリン等)の存在下、-20℃~40℃の温度で行なわれる。好適には、塩化

メチレン中、トリエチルアミンの存在下 0℃～室温で行なわれる。

一般式(II)で示される化合物は公知であるか、または公知の方法により容易に製造することができる。例えば R¹ および R² が水素原子である化合物はアミノ安息香酸として市販されている。

一般式(II)で示される化合物は、一般式



〔式中、すべての記号は前記した一般式(I)と同じ意味を表わす。〕

で示されるカルボン酸を酸クロライドに変換することにより製造される。

カルボン酸を酸クロライドに変換する反応はよく知られており、不活性有機溶媒(塩化メチレン、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒でチオニルクロライド、オキサリルクロライド、クロロギ酸エチル等の塩化物を用いて、-40℃～30℃の

反応工程式中
〔図式中、

THPは構造式 で示されるテトラヒドロピラン-2-イル基を表わし、

R³はトシルオキシ基(すなわち、p-トルエンスルホンオキシ基)またはメシルオキシ基(すなわち、メタンスルホンオキシ基)を表わし、R⁴は低級アルキルを表わす。〕

各工程を簡単に説明すると、

工程(a)は水酸基をテトラヒドロピラン-2-イル基で保護する反応であり、不活性有機溶媒(塩化メチレン等)中、縮合剤(p-トルエンスルホン酸等)の存在下、2,3-ジヒドロピランと室温で反応させることにより行なわれる。

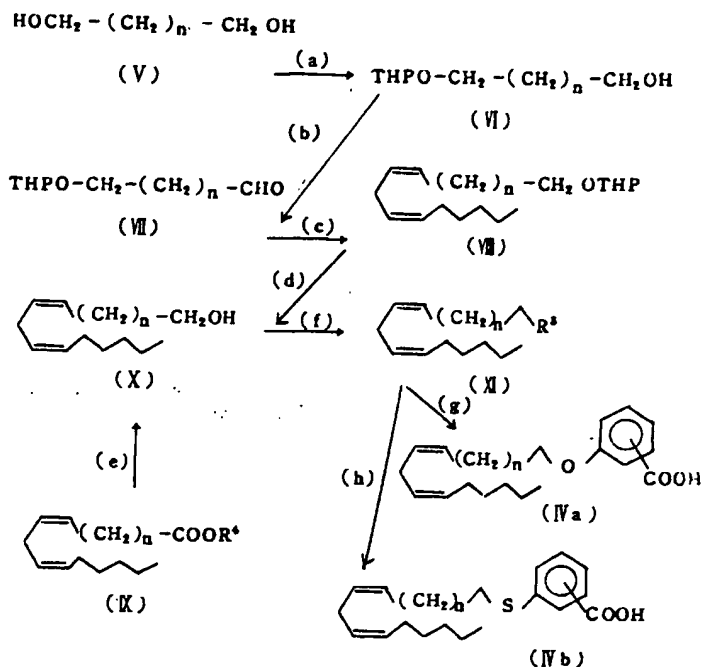
工程(b)は緩やかな酸化反応であり、例えばジメチルスルホキシド中、トリエチルアミンの存在下三酸化イオウ-ピリジン錯体を用いて室温で反応させるか、スワン酸化により行なわれる。

工程(c)はウイティヒ反応である。不活性有機溶媒(THF(テトラヒドロフラン)等)中、強

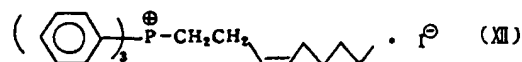
温度で行なわれる。

一般式(IV)で示される化合物は公知の方法によつて製造されることができ、製造方法の一例を反応工程式IIに挙げる。

反応工程式 II



塩基(n-ブチルリチウム等)の存在下一般式(VII)の化合物と一般式



で示されるホスホニウム塩を-78℃から室温で反応させることにより行なわれる。反応はヘキサメチルホスファアミド中に行なうことが望ましい。

工程(d)は脱THP化反応であり、酸性条件下で加水分解することにより行なわれる。好ましくは希塩酸とTHFの混合液、希塩酸とメタノールの混合液、酢酸、水およびTHFの混合液、リン酸、水およびTHFの混合液、p-トルエンスルホン酸とメタノールの混合液中、室温から80℃で行なわれる。

工程(e)は還元反応である。不活性有機溶媒(トルエン等)中、公知の還元剤(ジイソブチルアルミニウムハイドライド等)を用いて-78℃から室温で行なわれる。

工程(f)はトシル化またはメシル化反応である。

三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン等）の存在下、不活性有機溶媒（塩化メチレン等）中あるいはピリジン中において、 -30°C から 50°C でトシルクロライドまたはメシルクロライドと反応させることにより行なわれる。

工程(g)は不活性有機溶媒（ジメチルホルムアミド等）中、塩基（水酸化ナトリウム等）の存在下、一般式



〔式中、 R^5 は低級アルキルを表わす。〕

で示されるフェノールを用いて、氷冷下から 80°C で反応させ、その後、ケン化反応に付することにより行なわれる。

ケン化反応は公知であり、例えば①水と混和する有機溶媒（THF、ジオキサン、エタノール、メタノール等）中、アルカリ（水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等）の水溶液を用いるか、②

造することができる。

反応生成物は、通常の精製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいは、カラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なつてもよいし、いくつかの反応終了後行なつてもよい。

〔効果〕

一般式(I)で示される化合物およびその薬学的に許容される非毒性塩は、5-リポキシゲナーゼの活性を特異的に阻害するので、人間を含めた哺乳動物、特に人間において、5-リポキシゲナーゼの作用によつて生成する5-HPETE以降の産生物質の生成をコントロールすることが望まれる場合に有効である。これらの作用は実験室の実験により認められている。例えば5-リポキシゲナーゼに対する阻害作用は以下に述べるスクリーニング系により確認した。

アルカノール（メタノール、エタノール等）中、上記のアルカリを用いて無水条件で行なわれる。これらの反応は通常 -10°C ～ 100°C の温度で行なわれる。

工程(h)は不活性有機溶媒（ベンゼン等）と、塩基（水酸化ナトリウム）水溶液との二相系で、一般式



で示されるチオフェノールを用いて、室温から溶媒の沸点温度で反応させることにより行なわれる。反応はテトラブチルアンモニウムブロマイドの存在下に行なうのが好ましい。

前記した一連の反応式において、出発物質として用いた一般式(V)および(X)で示される化合物、および一般式(XI)、(XII)および(XIV)で示される化合物はそれ自体公知であるか、または公知の方法により簡単に製造することができる。

本発明の非毒性塩は公知の方法により簡単に製

5-リポキシゲナーゼ阻害作用

5-リポキシゲナーゼの活性測定は、カゼイン処理して得たモルモットの腹腔内多核白血球を超音波処理したのち遠心分離法によつて得た $105,000 \times g$ の上清分画を酵素として用いた。すなわちこの上清分画（ $100 \sim 500 \mu g$ 蛋白）を 1 mM 塩化カルシウム共存下に、放射性同位体（ ^{14}C ）で標識したアラキドン酸と 30°C で5分間インキュベートしたのちエーテル抽出し、抽出物をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで分離すると5-HETE、5,12-diHETEおよびロイコトリエンBの生成が観察される。この測定系において5-HETE、5,12-diHETEおよびロイコトリエンBの生成を50%阻害するのに必要な本発明化合物の濃度をもつて、5-リポキシゲナーゼに対する阻害濃度（ IC_{50} ）とした。

5-リポキシゲナーゼ阻害作用

換体化合物の 実施例番号	5-リポキシゲナーゼ阻害作用 (IC ₅₀ , μM)
1	3.4
1(a)	14.2
1(b)	26.5
1(c)	9.9
1(d)	16.5
1(e)	32.1

上記の換体化合物のIC₅₀値はすべてNa塩として測定を行なった。そのNa塩調製法については次に記載したとおりである。

すなわち、フリーのカルボン酸の試験化合物をエタノール：DMSO（ジメチルスルホキシド）（1/1）にて20mM溶液とする。この一定量に同量の20mM NaOH水-エタノール（1/4）溶液を添加し、10mMナトリウム塩溶液として実験に供する。

5-リポキシゲナーゼの作用を阻害することによつて、5-HPETE以降の産生物質、とりわけ

な処置が必要な場合には、成人ひとり当たり、1回につき1μg～10mgの範囲で1日1回から数回静脈内投与されるか、または0.1μg～1mg/時間の範囲で1日1回から数回静脈内持続注入される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従つて、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、纖維素グルコン酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸または

ロイコトリエンA、B、C、DおよびEの生成を抑えることができる。従つて、一般式(1)の本発明化合物およびそれらの非毒性塩は、人間を含めた哺乳動物、特に人間におけるロイコトリエンA、B、C、DおよびEに起因する疾患の予防や治療に有用である。例えばロイコトリエンBに起因する炎症やアレルギー症状、およびロイコトリエンCおよびDに起因するアレルギー性の気管および気管支または肺の疾患、アレルギー性のショックあるいはアレルギー性の各種炎症の予防や治療に有効である。

さらに、本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬品として十分に安全に使用できることが確認された。

本発明化合物を上記の目的で用いるには、通常全身のあるいは局所的に、経口又は非経口で投与される。投与量は年齢、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人ひとり当たり、1回につき0.1mg～500mgの範囲で1日1回から数回経口投与されるか、または特に緊急

アスバラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよいし、また2以上の層で被膜してもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるよ

うな緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸を含有してもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2868691 号および同第 3095355 号明細書に詳しく記載されている。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80 等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す戸過、殺菌剤の配合または照射によつて無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水

または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

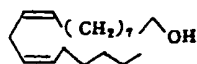
非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方される外用液剤、軟膏のような塗布剤、直腸内投与のための坐剤及び腔内投与のためのベツサリー等が含まれる。

〔実施例〕

以下、参考例および実施例により本発明を詳述するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。なお参考例および実施例中の「TLC」および「IR」の記号は、おのおの「薄層クロマトグラフィ」および「赤外吸収スペクトル」を表わし、クロマトグラフィによる分離の箇所に記載されている溶媒の割合は、体積比を示し、カッコ内の溶媒は使用された溶出溶媒または展開溶媒を示す。

参考例 1

(9Z, 12Z) - 1 - ヒドロキシ - オクタデカ - 9, 12 - ジエン

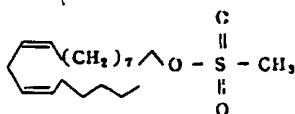


リノール酸エチルエステル体 (15.4 g) をトルエン (300 ml) に溶解し、室温にて DIBAL (62.5 ml; 原料エステルの約 2 等量分) を滴下し、室温で 1 時間撹拌したのち、水 (20 ml) をゆつくり滴下し、さらに 1 時間撹拌した。析出してきたアルミニウム固形物を戸別し、さらにそのものを酢酸エチルにて洗い戸液を濃縮し標題化合物 11.0 g を得た。

TLC (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) :
Rf 0.32。

参考例 2

(9Z, 12Z) - 1 - メタンシルホニルオキシ - オクタデカ - 9, 12 - ジエン

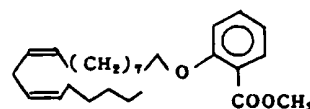


アルコール体 (参考例 1 で製造した。) 10 g のメチレンクロライド - トリエチルアミン (90 ml - 10 ml) 溶液に氷冷撹拌下、メタンシルホニルクロリド (3.5 ml) をゆつくり加えた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、希塩酸で振つて得た有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して次の物性値を有する標題化合物 12 g を得た。

TLC (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) :
Rf 0.24。

参考例 3

2 - ((9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエニルオキシ) 安息香酸メチルエステル



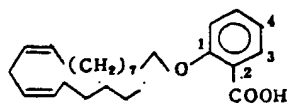
アルゴンガス下、サリチル酸メチルエステル 2.64 g の DMF (ジメチルホルムアミド) (45 ml) 溶液に氷冷下水素化ナトリウム 653 呎 (含塩 64 %) を加えた。60 °C で 10 分撹拌した後、参考例

2 で得られたメシレート体 5 g の DMF (5 ml) 溶液を加え、70 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ酢酸エチル抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 40 : 1) に付し、次の物性値を有する標題化合物 5.8 g を得た。

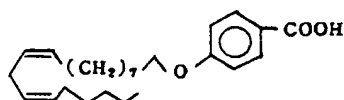
TLC (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) :
Rf 0.80 。

参考例 4

1 - ((9 Z , 12 Z) - オクタデカ - 9 , 12 - ジエニルオキシ) 安息香酸



エステル (参考例 3 で製造した) (5 g) のメタノール - THF (60 ml - 20 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム (10 ml) を加え 50 ~ 60 °C で 3 時間攪拌した。冷却後、希塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出して、有機層を無水硫酸ナトリウム

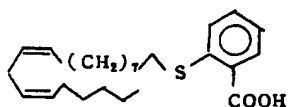


参考例 2 で得たメシレート体 (1.0 g) と p - ヒドロキシ安息香酸メチルエステル (663 ㎎) を用いて参考例 3 および参考例 4 と同様にして次の物性値を有する標題化合物 1.0 g を得た。

TLC (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) :
Rf 0.60 。

参考例 7

2 - ((9 Z , 12 Z) - オクタデカ - 9 , 12 - ジエニルチオ) 安息香酸



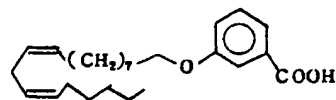
アルゴンガス下チオサリチル酸 (1.54 g) の 2 規定水酸化ナトリウム (30 ml) 溶液にメシレート体 (参考例 2 で製造した) (3.44 g) のベンゼン (50 ml) 溶液およびテトラブチルアンモニウムブロマイド (3.22 g) を加えて 3 時間遠流した。反応

で乾燥後、減圧濃縮して次の物性値を有する標題化合物 4.8 g を得た。

TLC (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) :
Rf 0.59 。

参考例 5

3 - ((9 Z , 12 Z) - オクタデカ - 9 , 12 - ジエニルオキシ) 安息香酸



参考例 2 で得たメシレート体 (1.0 g) と m - ヒドロキシ安息香酸メチルエステル (663 ㎎) を用いて参考例 3 および参考例 4 と同様にして、次の物性値を有する標題化合物 1.0 g を得た。

TLC (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) :
Rf 0.50 。

参考例 6

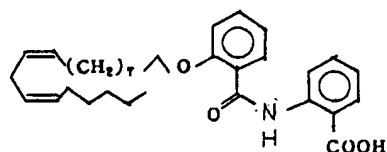
4 - ((9 Z , 12 Z) - オクタデカ - 9 , 12 - ジエニルオキシ) 安息香酸

混合物を酸性とし、酢酸エチルで抽出して得た有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) に付し、次の物性値を有する標題化合物 2.0 g を得た。

TLC (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) :
Rf 0.58 。

実施例 1

N - [2 - ((9 Z , 12 Z) - オクタデカ - 9 , 12 - ジエニルオキシ) ベンゾイル] アントラニル酸



メチレンクロライド 2 ml に溶かしたカルボン酸 (参考例 4 で製造した) (193 ㎎) に過剰のオキサリルクロリドを加えて、室温で 1 時間かきまぜた後、減圧濃縮して相当する酸クロリドを得た。次に得られた酸クロリドをメチレンクロライド

(1 ml) に溶かし、アントラニル酸 (68.5 町) のメチレンクロライド-ピリジン (5 ml - 0.3 ml) 溶液に氷冷撹拌下に加えた。15 分後に反応混合物を酢酸エチルで希釈し、希塩酸で振つて得た残渣を、シリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン: 酢酸エチル: 5: 1) に付し、次の物性値を有する標題化合物 200 町を得た。

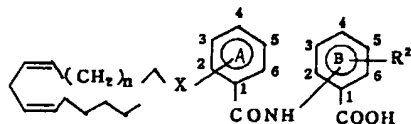
生成物の形状: 茶色オイル;

TLC (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1):

Rf 0.22;

IR 値 (cm^{-1}): 3500~2200, 1700, 1670, 1650, 1605, 1590, 1520 (液膜法)。

以下参考例 4~7 で製造した安息香酸誘導体と相当するアミノ安息香酸を用いて実施例 1 と同様にして次表の本発明化合物を得た。



実施例	生成物の構造				生成物の形状	IR 値 (cm^{-1})
	X	-X の A 環での位置	-CONH の B 環での位置	R ²		
1(a)	O	3	2	H	黄色オイル	3400~2200, 1680, 1610, 1590, 1530, 1450, 1270, 760 (液膜法)
1(b)	O	4	2	H	ピンク粉末	3400~2300, 1680, 1655, 1610, 1590, 1510, 1450, 1185, 760 (KBr法)
1(c)	O	2	3	H	白色ワックス	3350, 3200~2200, 1690, 1600, 1540 (液膜法)
1(d)	O	2	2	4-Cl	黄色オイル	3500~2200, 1705, 1690~1640, 1605, 1580, 1500 (液膜法)
1(e)	S	2	3	H	白色粉末	3320, 3200~2200, 1700, 1660, 1530, 1300 (KBr法)

前記の実施例 1(a)~1(e)の本発明化合物は各々

次のとおり命名される。

実施例 1(a): N - { 3 - ((9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエニルオキシ) ベンゾイル } アントラニル酸

実施例 1(b): N - { 4 - ((9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエニルオキシ) ベンゾイル } アントラニル酸

実施例 1(c): 3 - { 2 - ((9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエニルオキシ) ベンゾイルアミノ } 安息香酸

実施例 1(d): N - { 2 - ((9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエニルオキシ) ベンゾイル } - 5 - クロロアントラニル酸

実施例 1(e): N - { 2 - ((9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエニルチオ) ベンゾイル } アントラニル酸

製剤実施例 1

N - { 2 - ((9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエニルオキシ) ベンゾイル } アントラニル酸
5 g、纖維素グルコン酸マグネシウム (崩壊剤)

200 町、ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤)

100 町および結晶セルロース 4.7 g を常法により混合し、打錠して 1 錠中に 50 町の活性成分を含む錠剤 100 錠を得た。

代理人弁理士 (8108) 大塚 邦久

